

MENU

SEARCH

INDEX

JAPANESE

1 / 1

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-204880

(43)Date of publication of application : 06.09.1991

(51)Int.Cl.

C07D487/14

// A61K 31/495

A61K 31/495

A61K 31/495

A61K 31/495

(21)Application number : 02-281578

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

(22)Date of filing : 19.10.1990

(72)Inventor : SUZUKI FUMIO  
SHIMADA JUNICHI  
KURODA TAKESHI  
KUBO KAZUHIRO  
KARASAWA HIROSHI  
ONO TETSUJI  
OOMORI TAKEMORI

(30)Priority

Priority number : 01273403

Priority date : 20.10.1989

Priority country : JP

## (54) CONDENSED PURINE DERIVATIVE

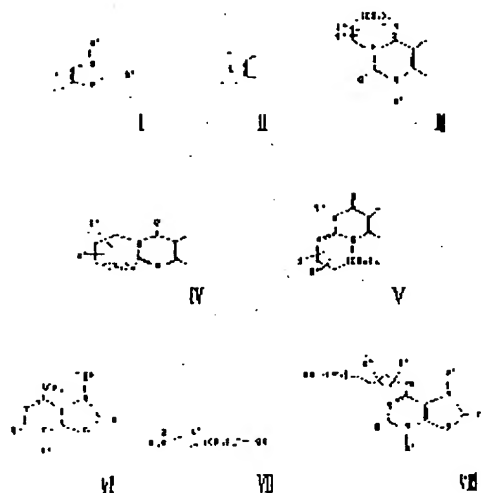
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound shown by formula I  
[R1 is H, lower alkyl, alicyclic alkyl, noradamantan-3-yl, dicyclopropylmethyl or styryl; R2 is H, lower alkyl or alicyclic alkyl; group shown by formula II is group shown by formula III (R3 is H, lower alkyl or benzyl; X1 and X2 are H, lower alkyl, phenyl, etc.; n is 0 or 1) group shown by formula IV or formula V].

EXAMPLE: 1-Methyl-4-n-propyl-1,3,7,8-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-i]purin-5-one.

USE: A diuretic, a liver protecting agent, a bronchodilator and an antiallergic agent.

PREPARATION: A compound shown by formula VI is reacted with a compound shown by formula VII in a solvent such as DMF at 50-180° C for 5 minutes to 24 hours to give a compound shown by formula VIII. Then, this compound is treated with a halogenating agent such as thionyl chloride or an inorganic acid such as hydrochloric acid optionally in a solvent.



633

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

平3-204880

⑫ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)9月6日

C 07 D 487/14

7019-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全26頁)

⑭ 発明の名称 縮合プリン誘導体

⑮ 特 願 平2-281578

⑯ 出 願 平2(1990)10月19日

優先権主張 ⑰ 平1(1989)10月20日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 平1-273403

⑳ 発 明 者 鈴木 文 夫 静岡県三島市富士見台18-4  
 ㉑ 発 明 者 島 田 純 一 静岡県駿東郡清水町伏見270-1  
 ㉒ 発 明 者 黒 田 武 志 静岡県駿東郡長泉町下土狩1407  
 ㉓ 発 明 者 久 保 和 博 静岡県田方郡修善寺町柏久保532-6  
 ㉔ 発 明 者 唐 沢 啓 アメリカ合衆国19006 ペンシルバニア州 ハンチンドン  
 バレー・メドウブルックドライブ 934  
 ㉕ 発 明 者 大 野 哲 司 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188  
 ㉖ 発 明 者 大 森 健 守 静岡県三島市芙蓉台2-14-3  
 ㉗ 出 願 人 協和醸酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号  
 最終頁に続く

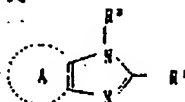
明 細 書

## 1. 発明の名称

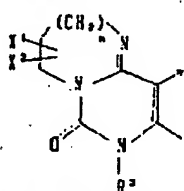
縮合プリン誘導体

## 2. 特許請求の範囲

式

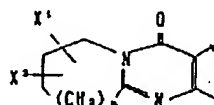


〔式中、R<sup>1</sup>は水素、低級アルキル、脂環式アルキル、ノルアダマンタン-3-イル、ジシクロプロピルメチルまたはスチリルを表わし、R<sup>2</sup>は水素、低級アルキルまたは脂環式アルキルを表わし、



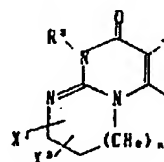
〔式中、R<sup>2</sup>は水素、低級アルキルまたはベンジルを表わし、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は同一または異なって、水素、低級アルキル、アラルキルまたはフェニルを

表わし、n は0または1である）、

(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およ

び n は前記と同義である)

または

(式中、R<sup>2</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>

および n は前記と同義である)

を表わす〕で表わされるプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

## 3. 発明の詳細な説明

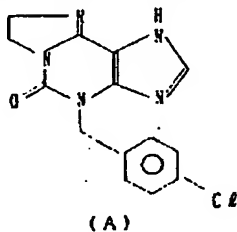
## 産業上の利用分野

本発明は、利尿、腎保護、気管支拡張、抗アレルギー作用をもつ新規なプリン誘導体に関する。

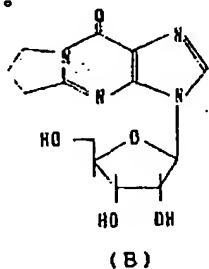
## 従来の技術

本発明に関連した縮合プリン誘導体としては、式(A)で示される化合物が弱い気管支拡張作用

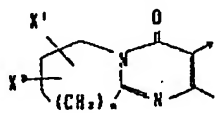
を有することがジャーナル オブ メディシナル  
ケミストリー (J. Med. Chem.), 23巻, 1188頁,  
1980年, に記載されている。



また式 (B) で示される化合物がリービヒス  
アナアーレン ケミストリー (Liebig's  
Ann. Chem.), 11巻, 1872頁, 1979年, に開示され  
ている。

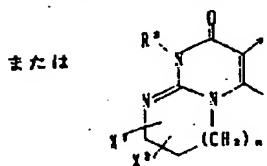


を表わし、 $X^1$ および $X^2$ は同一または異なって、水  
素、低級アルキル、アラルキルまたはフェニルを  
表わし、 $n$ は0または1である)、



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ およ

び $n$ は前記と同義である)



(式中、 $R^1$ 、 $X^1$ 、 $X^2$

および $n$ は前記と同義である)

を表わす]で表わされるプリン誘導体またはその  
薬理的に許容される塩に関する。

式 (1) の各語の定義において、低級アルキル  
としては直鎖または分枝状の炭素数1~6の例え  
ば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、  
ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、  
ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられ、  
脂環式アルキルとしては、炭素数3~6の例え

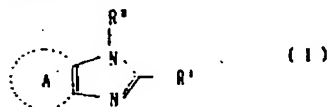
(式中、QはNHまたはOを表わす。)

#### 発明が解決しようとする課題

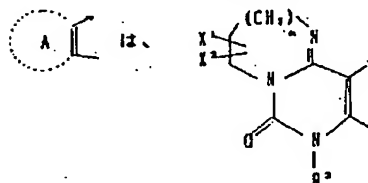
本発明の目的は、利尿、腎保護、気管支拡張、  
降圧等の作用を有する新規な結合プリン誘導体を  
提供することにある。

#### 課題を解決するための手段

本発明は式 (1)



[式中、 $R^1$ は水素、低級アルキル、脂環式アルキ  
ル、ノルアダマンタン-3-イル、ジシクロプロ  
ピルメチルまたはスチリルを表わし、 $R^2$ は水素、  
低級アルキルまたは脂環式アルキルを表わし、



(式中、 $R^2$ は水素、低級アルキルまたはベンジル

シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル  
等が挙げられる。アラルキルは、炭素数7~15  
のベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル等があ  
げられる。

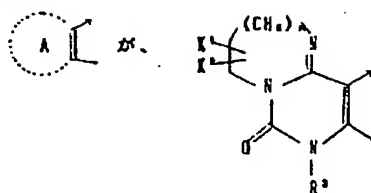
化合物 (1) の薬理的に許容される塩は、薬理  
上許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、  
有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を含む。

化合物 (1) の薬理上許容される酸付加塩とし  
ては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、  
酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、  
クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理上許容  
される金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩  
等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウ  
ム塩等のアルカリ土類金属塩のほか、アルミニウ  
ム塩、亜鉛塩もあげられ、薬理上許容される有機  
アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等  
の付加塩、薬理上許容されるアミノ酸付加塩とし  
てはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付  
加塩があげられる。

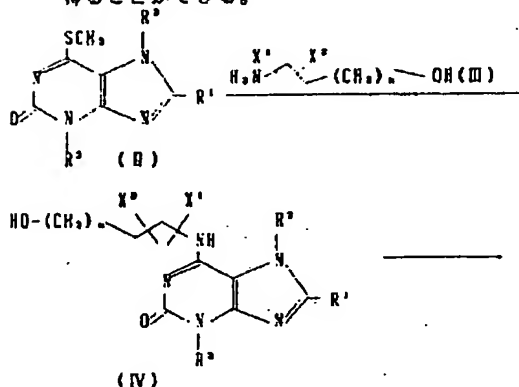
次に化合物 (1) の製造法について説明する。

## (製法1)

化合物(1)において、



である化合物(1a)は、次の反応工程に従い得ることができる。

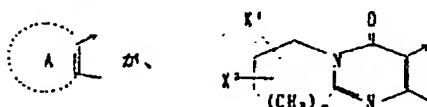


オブ ケミカル ソサエティー パーキン (J. Chem. Soc. Perkin) 1,739頁, (1973年) あるいはそれに準じて合成することができる。

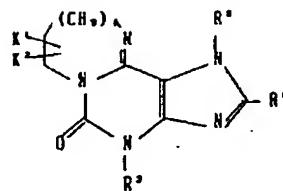
次に、化合物(IV)を無溶媒もしくは適当な溶媒中、塩化チオニル、オキシ塩化リン等のハロゲン化剤あるいは塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸等の無機酸で処理することにより化合物(1a)を得ることができる。溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが単独または混合して用いられる。反応は、-10~150℃で行われ、5分~24時間で終了する。

## (製法2)

化合物(1)において、



である化合物(1b)は、次の反応工程に従い得ることができる。

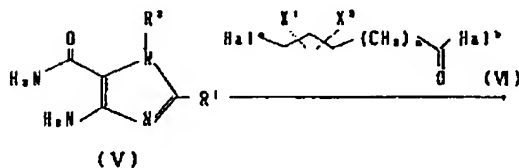


(1a)

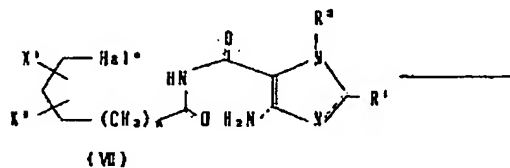
(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> および n は前記と同義である)

反応は、まず化合物(II)と化合物(III)とを無溶媒あるいは適当な溶媒中、反応させることにより化合物(IV)を得る。ここで用いられる溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のジメチルアミド類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、二塩化エタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、単独または混合して用いられる。反応は、50~180℃で行われ、5分~24時間で終了する。

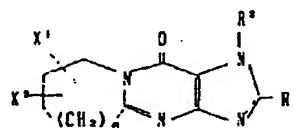
原料化合物(II)は、公知の方法(ジャーナル



(V)



(VI)



(1b)

(式中、Hal<sup>a</sup> および Hal<sup>b</sup> は同一または異なり、塩素、臭素またはヨウ素を表わし、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> および n は前記と同義である)

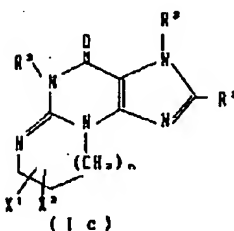
化合物(V)と化合物(VI)とを、シリル化合物の存在下に溶媒中反応させることにより化合物(VII)を得る。シリル化合物としては、ビストリ

メチルシリルアセトアミド(BSA)、ビストリメチルシリルトリフルオロアセトアミド(BSTA)などが挙げられ、反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが、単独または混合して用いられる。反応は、 $-78 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で行われ、5分～24時間で終了する。

次に、化合物(VII)を無溶媒あるいは適当な溶媒中、酸で処理することにより化合物(1b)を得ることができる。酸としては、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸あるいはメタンスルホン酸、酢酸等の有機酸が挙げられる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミドなどが単独もしくは混合して用いられる。反応は、 $50 \sim 350^{\circ}\text{C}$ に加温して行われ、5分～24時間で終了する。

#### (製法3)

化合物(1)において、

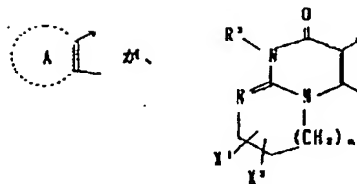


(式中、Yは脱離基を表わし、 $R^1, R^2, R^3, X^1, X^2$ およびnは前記と同義である)

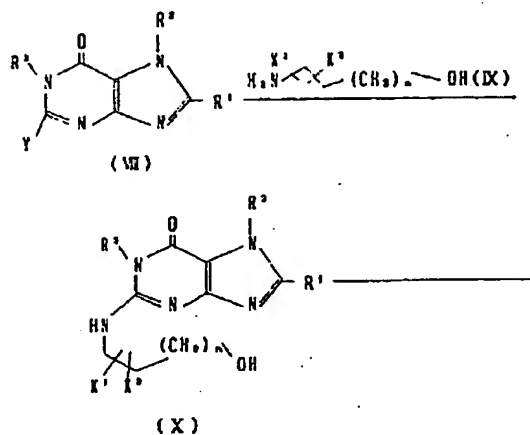
ここで、Yで表わされる脱離基としては、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチルチオ、メタンスルホニルオキシなどが挙げられる。

化合物(VII)と化合物(DX)とを無溶媒もしくは適当な溶媒中反応させることにより化合物(X)を得る。

反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミドなどのアミド類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどが単独もしくは混合して使用される。反応は、 $0 \sim 180^{\circ}\text{C}$ でおこなわれ、30分～24時間で終了



である化合物(1c)は、次の反応工程に従い得ることができる。



する。

なお、化合物(VII)は公知の方法[Ber., 30, 2400(1877)]あるいはそれに準じて合成することができる。

次に、化合物(X)を塩化チオニル、オキシ塩化リン等のハロゲン化剤あるいは塩酸、リン酸等の無機酸で処理することにより化合物(1c)を得ることができる。反応は、 $0 \sim 180^{\circ}\text{C}$ で行われ、5分～24時間で終了する。

#### (製法4)

化合物(1)において、 $R^3$ が水素以外の基である化合物(1-1)は、製法1～3で得られる化合物(1)において、 $R^3$ が水素である化合物(1-2)と次式



(式中、Zは脱離基を表わし、 $R^{3*}$ は水素以外の $R^3$ の定義と同じである)

で表わされる化合物(XI)とを必要により塩基の存在下に反応させることにより得ることもできる。

ここでZで表わされる脱離基としては、例えば

塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子、メタン  
スルホニルオキシなどのアルキルスルホニルオキ  
シ基、フェニルスルホニルオキシ、p-トルエン  
スルホニルオキシなどのアリールスルホニルオキ  
シ基などがあげられる。

使用される塩基としては、炭酸カリウム、炭酸  
ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナ  
トリウムなどの水素化アルカリ金属、ナトリウム  
メトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルカ  
リ金属アルコキシドなどがあげられる。

反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、  
ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムア  
ミドなどのアミド類、メタノール、エタノールな  
どのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどが  
単独もしくは混合して使用される。反応は、0～  
180℃でおこなわれ、30分～24時間で終了  
する。

#### (製法5)

化合物(1c)は次の反応工程に従い得ること  
もできる。

(式中のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、Y、Z、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びnは前記と  
同様であり、Trはトリフェニルメチルを表わす)

化合物(XII)とTrC≡Nを必要により塩基の存  
在下に反応させることにより化合物(XIII)を得  
ることができる。

使用される溶媒、塩基及び反応条件は製法4に  
記載されたものが同様に適用される。なお化合物  
(XII)は公知の方法(ジャーナル オブ アメ  
リカン ケミカル ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.)  
76巻、5633頁、(1954年))あるいはそれに準じ  
て合成することができる。

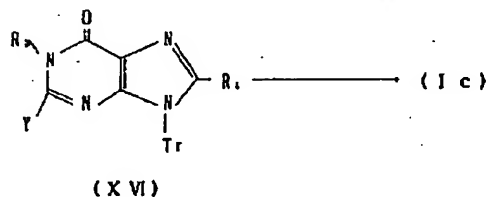
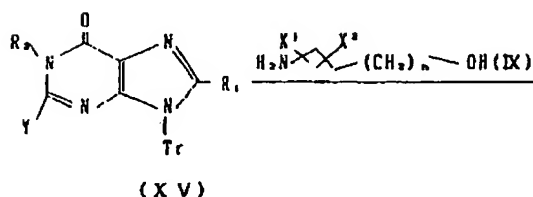
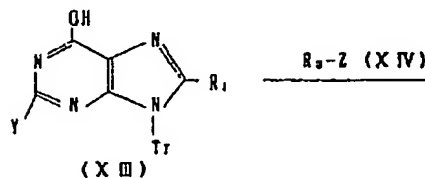
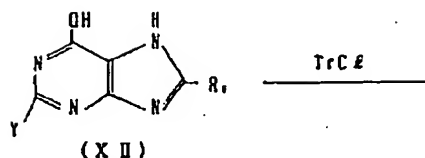
次に化合物(XIII)を化合物(XIV)と必要  
により塩基の存在下反応させることにより化合物

(XV)を得ることができる。

使用される溶媒、塩基及び反応条件は製法4に記  
載されたものが同様に適用される。

化合物(XV)と化合物(IX)とを無溶媒もし  
くは適当な溶媒中反応させることにより化合物  
(XVI)を得ることができる。

反応溶媒、反応条件は製法3の化合物(Ⅷ)か



ら化合物(X)を合成する工程に記載されたもの  
が同様に適用される。

次に化合物(XVI)を塩化チオニル、オキシ塩  
化リン等のハロゲン化剤あるいは塩酸、リン酸等  
の無機酸で処理することにより化合物(1c)を得  
ることができる。反応は、0～180℃で行われ  
5分～24時間で終了する。

上述した製造法における中間体および目的化合  
物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば  
逕過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種ク  
ロマトグラフィー等に付して単離精製することが  
できる。また中間体においては、特に精製するこ  
となく次の反応に供することも可能である。

化合物(1)の塩を取得したいとき、化合物  
(1)が塩の形で得られる場合には、そのまま精  
製すればよく、また、遊離の形で得られる場合  
には、通常の方法例えば適当な有機溶媒に溶解し  
くは懸濁させ酸または塩基を加える方法により塩  
を形成させればよい。

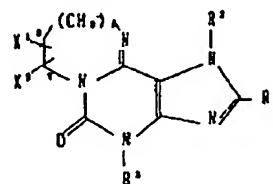
また、化合物(1)およびその薬理上許容され

る塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に含まれる。

なお、化合物(1)の中には光学異性体が存在し得るものもあるが、本発明はすべての可能な立体異性体およびそれらの混合物も包含される。

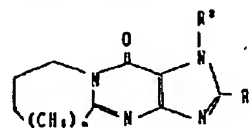
化合物(1)の具体例を第1-1表～第1-3表に示す。

第1-1表



化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>
1	H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	0	8-H	7-H
2	"	H	"	"	"	"
3	"	CH <sub>3</sub>	"	1	"	"
4	"	"	"	0	8-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"
5	"	"	"	"	8-H	7-
6		H	"	"	"	7-H
7	"	CH <sub>3</sub>	"	"	"	"
8	"	H	"	"	8-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"
9	H	"	CH <sub>2</sub> -	"	8-H	"
10	"	CH <sub>3</sub>	"	"	"	"

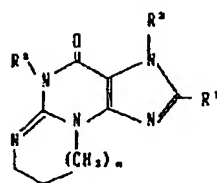
第1-2表



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
24	H	H
25	"	CH <sub>3</sub>
26	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
30		H
31		"
32		"

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>
11		H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	0	8-H	7-
12	"	"	"	"	8-CH <sub>2</sub> -	7-H
13	"	"	"	"	8-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"
14	"	"	"	"	8-CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>
15	"	"	"	"	8-	7-H
16	"	"	"	"	8-CH <sub>3</sub>	"
17	"	"	"	"	8-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"
18	"	"	"	"	8-H	7-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
19	"	"	"	"	"	7-CH <sub>3</sub>
20		"	"	"	8-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7-H
21		"	"	"	"	"
22		CH <sub>3</sub>	"	"	"	"
23	H	H	"	"	8-H	7-

第1-3表



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n
27	H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	0
28	"	"	"	1
29	"	H	CH <sub>3</sub>	0
33		CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	"
34		"	"	"
35		"	"	"
36		"	"	1
37		"	"	"
38		"	"	"

39		H	CH <sub>3</sub>	0
40		"	"	"
41		"	"	"

化合物(1)またはその薬理的に許容される塩は、利尿作用、腎保護作用、気管支拡張作用、降圧作用等を有している。従って、化合物(1)またはその薬理的に許容される塩は、利尿剤、腎保護剤、気管支拡張剤および降圧剤として有用である。

次に化合物(1)の薬理作用について試験例で説明する。

#### 試験例1. 急性毒性試験

試験化合物をdd系マウスオス体重20±1g (n=3)に経口投与した。最少致死量(MLD)は投与7日後の死亡率を測定して判定した。

その結果を第2表に示す。

第2表

化合物	MLD (mg/kg)	化合物	MLD (mg/kg)
1	>300	14Sa	>300
4	>300	15Sa	>300
5	>300	17Sa	>300
9Sa	>300	18Sa	>300
10Sa	>300	19Sa	>300
11Sa	>300	24	>300
12Sa	>300	25	>300

\* Saは各化合物の塩酸塩を表わす。

#### 試験例2 利尿作用

ウイスター系雄性ラット(体重150~300g)を摂食を遮断して18時間空腹状態にした後使用した。試験化合物または生理食塩水(対照)を試験ラットに経口投与(投与量:25mg/kg)し、尿を6時間採取した。実験は、1群ラット3匹とし、試験化合物当り3群について実施した。尿をメスシリンダーで計量し、尿中電解質(Na<sup>+</sup>およびK<sup>+</sup>)を蛍光光度系(日立製775A)で測定した。

結果を第3表に示す。

なお、表中のパラメーターはすべて薬物無処理のラットを対照として、比較して表わした。

第3表

化合物	投与量 (mg/kg)	尿量の 増加 (%)	Na <sup>+</sup> 排泄 量の増加 (%)	K <sup>+</sup> 排泄 量の増加 (%)	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>
(対照)	—	0	0	0	1.00
5	25	165	197	77	1.67
6	1.6	121	102	30	1.55
7	25	128	114	56	1.37
8	6.25	42	46	1	1.45
9Sa	25	88	65	31	1.26
12Sa	1.6	159	102	33	1.52
13Sa	6.25	140	92	18	1.63
14Sa	6.25	113	75	43	1.23
	25	145	162	31	2.00
15Sa	6.25	137	153	9	2.32
	25	95	90	26	1.51
16Sa	1.6	80	99	31	1.52

175a	6.25	138	158	18	2.91
185a	25	92	65	37	1.20
195a	25	111	87	31	1.43
700tF <sup>0.1</sup>	25	75	64	57	1.07

\*1 メルクインデックス 第11版 4221(1989)

注 Sa は各化合物の塩を表す。

### 試験例3 腎保護作用(グリセロール誘発腎不全モデル)

腎機能が低下し、体液の恒常性が維持できなくなった状態が腎不全である。ラットにグリセロールを皮下または筋肉注射すると、尿管管障害を特徴とする急性腎不全が惹起されることが知られている[Can. J. Physiol. Pharmacol., 65, 42 (1987)]。

ウィスター系雄鼠ラットを、摂水を遮断して18時間後に使用した。試験化合物(10mg/kg)または生理食塩水(対照)を腹腔内投与し、30分後ラットをエーテル麻酔し、背中の皮をつまんで50%グリセロール 0.8ml/100gを皮下投与した。グリセロール投与24時間後、ラットをエーテル麻酔

し、下行大動脈より5ml採血した。採血したサンプルは30分以上放置後、3000rpm、10分間遠心分離し、得られた血清中のクレアチニン量、尿素窒素(BUN)量を共にオートアナライザー(オリンパスAU510)を用いて測定するか、またはクレアチニン量、尿素窒素量をそれぞれクレアチニン-テストワコー(Jaff 法)、尿素窒素テストワコー(シアセチルモノオキシム直接法)(共に和光純薬工業株式会社製)を用いて測定した。

その結果を第4表に示した。

一方、試験化合物投与群および対照群の左側の腎臓を摘出し、病理所見用の試料を作製した。

病理所見の結果、第4表に示した試験化合物は腎不全を対照群に比べ改善していることが明らかになった。

第 4 表

化合物番号	血清中クレアチニン量 (mg/dl)		血清中尿素窒素量 (mg/dl)	
	グリセロール投与群		グリセロール投与群	
	対照群	試験化合物投与群 (対照群に対する有意差)	対照群	試験化合物投与群 (対照群に対する有意差)
1	2.64±0.27	1.94±0.18 P<0.05		
2	2.49±0.43	1.63±0.19 P<0.1		
6	5.01±0.19	1.61±0.12 P<0.001		
7	2.63±0.29	1.70±0.17 P<0.001	137.8±4.5	54.3±7.1 P<0.001
8	4.54±0.24	2.17±0.32 P<0.01	147.0±5.3	121.2±8.0 P<0.05
145a	4.81±0.09	2.62±0.10 P<0.01	158.5±3.5	94.8±14.3 P<0.01
155a	4.81±0.09	2.34±0.13 P<0.001	158.5±3.5	101.6±11.9 P<0.01
165a	4.81±0.09	2.38±0.24 P<0.001	158.5±3.5	89.9±9.3 P<0.001
175a	4.31±0.12	2.35±0.11 P<0.001	147.1±4.4	88.0±4.9 P<0.001
185a	4.31±0.12	2.65±0.33 P<0.01	147.1±4.4	101.2±9.9 P<0.001
71(7/7) **	2.02±0.13	1.72±0.07 有意差なし	46.2±5.5	30.6±2.0 P<0.05
700tF ***	3.22±0.35	4.17±0.41 有意差なし	110.7±9.4	150.3±13.7 P<0.05
正常対照	グリセロール非投与群 0.50±0.02		グリセロール非投与群 15.2±0.8	

\* 有意差判定は Student-t テストで行った。  
\*\* メルクインデックス 第11版 477, 1989年  
\*\*\* 同上 4221, 1989年

注 4a は化合物の塩を表す。

### 試験例4 受身シュultz-デール (Schultz-Dale) 反応に対する影響(気管支拡張作用)

江田らの方法[日薬理誌, 66, 237(1970)]で予め作成したウサギ抗卵白アルブミン(EWA) 血清を体重350~500gのハートレイ系雄性モルモットに腹腔内投与して受身的に感作し、24時間後気管を摘出し実験に使用した。気管はEmersonおよびWackayの方法[J. Pharm. Pharmacol., 31, 798 (1979)]に準じてzig-zag stripを作成し、37℃で95%酸素および5%二酸化炭素の混合ガス通気下のクレブス・ヘンセライト液中に懸垂させ、約1時間安定させた後、抗原であるEWAを加え(最終濃度: 1μg/ml)アイソニックトランスデューサー(TD-112S; 日本光電)を介してレコーダー(TYPE3068; 横河北沢電気)に記録させた。試験化合物は収縮高が一定に達した後、累積的に添加しその弛緩率を求め回帰直線から50%弛緩率を示す濃度(IC<sub>50</sub>)を算出した。

結果を第5表に示す。

試験例5 血小板活性化因子(PAF)誘発致死に対する抑制作用

カールソン(Carlson)らの方法[Agents and Actions, 21, 379(1987)]に準じて、1群10匹のdd系雄性マウス(体重28~32g)に試験化合物または生理食塩水(対照群)を100mg/kg経口投与し、その1時間後、尾静脈よりPAF(Avanti Polar Lipids社製)40μg/kgを投与した。投与2時間後死亡したマウスの数を数え、対照群と試験化合物投与群との間で、フィッシャーの正確確率検定法を用いて統計処理を行ない危険率(p値)が0.05以下を示す化合物を有意な抑制作用を有する化合物とした。最小有効投与量(MED)は、投与量を有意差がなくなるまで下げることで求めた。

結果を第5表に示す。

化合物番号	受身S-D反応 IC <sub>50</sub> (μM)	PAF誘発致死抑制 MED (mg/kg)
1	0.0030	>100
2	21	100
4	0.036	>100
5	32	NT**
6	>40	50
7	8.1	>100
8	72	NT**
9	>40	100
10Sa	9.7	NT**
14Sa	11	100
15Sa	>40	100
チアソリン**	23	100

\*2 メルクインデックス 第11版 9212(1989)

\*3 未実施

注 Saは各化合物の塩を表わす。

試験例6 実験的喘息に対する影響

モルモットの受身の感作法は次のように行った。

ハートレー系モルモット(オス)体重350~

500gに予め江田らの方法[日薬理誌, 66, 237(1970年)]に調製したウサギ抗EWA血清を腹腔内投与した。

試験化合物投与30分前にジフェンヒドラミン20mg/kgとプロプラノロール5mg/kgを感作したモルモットに腹腔内投与して、前処理を行った。感作17時間後に、試験化合物50mg/kgまたは生理食塩水(対照)をモルモットに経口投与した。薬物投与1時間後に、プラスチック製の観察箱に入れ、1.5% EWA抗原溶液をネブライザーで噴霧した。動物が呼吸困難による横転症状を生じるまでの時間(Collapse time)を測定した。

その結果を第6表に示す。

化合物	抗喘息作用 Collapse time (秒)
2	552 ± 20
5	542 ± 36
10Sa	357 ± 65
13Sa	374 ± 76
チアソリン**	414 ± 47
対照	254 ± 18

\* メルクインデックス 11版 9212(1989年)

注 Saは各化合物の塩を表わす

化合物(1)またはその薬理上許容される塩はそのままあるいは各種の製薬形態で使用する事ができる。本発明の製薬組成物は活性成分として、有効な量の化合物(1)またはその薬理上許容される塩を薬理上許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、経口のまたは注射による投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に許容しうる担体を使用できる。例えば懸濁剤およびシロップ剤のような経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトースなどの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤および錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトールなどの賦

形剤、でん粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの表面活性剤、グリセリンなどの可湿剤などを用いて製造できる。錠剤およびカプセル剤は投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製剤担体が用いられる。

また注射用の溶液は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物から成る担体を用いて調製することができる。

化合物(1)もしくはその薬理的に許容される塩の有効容量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常1日当たり、1~50mg/kgを3~4回に分けて投与するのが好ましい。

その他、化合物(1)はエアロゾル、微粉化した粉末もしくは噴霧溶液の形態で吸入によっても投与することができる。エアロゾル投与に対して

は、本化合物を適当な製薬学的に許容し得る溶媒、例えばエチルアルコールまたは混和性溶媒の組合せに溶解し、そして製薬学的に許容し得る噴射基剤と混合して使用することができる。

以下に、本発明の実施例および参考例を示す。

#### 実施例1

1-メチル-4-n-プロピル-1,4,7,8-エトラヒドロ-5H-イミダゾ(2,1-i)プリン-5-オン(化合物1)

参考例1で得られる化合物a 5.00gにモノエタノールアミン50mlを加え、160℃で1時間加熱した。冷却後、減圧下約半分に濃縮し、エタノールを加えて析出する結晶を回収した。得られた粗結晶をエタノールより再結晶し、3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-7-メチル-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン(化合物m1) 3.52g(61%)を白色板状晶として得た。

元素分析:  $C_{11}H_{13}N_3O_2$ として

実測値(%): C 52.43 H 6.80 N 27.54

計算値(%): C 52.58 H 6.82 N 27.57  
 $^1H-NMR(DMSO-d_6, 90MHz)$   $\delta$  (ppm): 6.82(bre, 1H); 4.87(bre, 1H), 3.92(s, 3H), 3.91(t, 2H), 3.63~3.40(m, 4H), 1.80~1.45(m, 2H), 0.88(t, 3H)

化合物m1 3.50g(13.9ミリモル)に氷冷下オキシ塩化リン15mlを加え、2時間加熱還流した。減圧下濃縮後、2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した後、クロロホルムで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 2%メタノール/クロロホルム)で分離精製した後、トルエンで再結晶し、化合物1を白色針状晶として1.27g(39%)を得た。

融点: 109.8~111.6℃(トルエン)

元素分析:  $C_{11}H_{13}N_3O_2$ として

実測値(%): C 56.49 H 6.57 N 30.23

計算値(%): C 56.64 H 6.48 N 30.02

IR(KBr)  $\nu_{max}(cm^{-1})$ : 1685, 1657

$^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$  (ppm): 7.43(s, 1H), 4.15~4.05(m, 2H), 3.95(s, 3H), 4.05~3.90(m, 4H), 1.90~1.70(m, 2H), 0.97(t, 3H)

#### 実施例2

4-n-プロピル-1,4,7,8-エトラヒドロ-5H-イミダゾ(2,1-i)プリン-5-オン(化合物2)

参考例2で得られる化合物b 4g(17.9ミリモル)を用いる事以外は実施例1とほぼ同様の操作を行い、3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン(化合物m2) 3.24g(77%)を白色粉末として得た。

$^1H-NMR(DMSO-d_6, 90MHz)$   $\delta$  (ppm): 7.82(s, 1H), 7.50(bre, 1H), 3.88(t, 2H), 3.80~3.00(m, 5H), 1.90~1.40(m, 2H), 0.86(t, 3H)

化合物m2 3.50g(14.8ミリモル)を用い、実施例1と同様にオキシ塩化リンによる塩化反応をおこない、化合物2を白色粉末として2.05g(63%)を得た。

融点: 282.8~284.9 °C (水)

元素分析:  $C_{10}H_{13}N_3O$  として

実測値(%): C 54.54 H 6.05 N 32.15

計算値(%): C 54.78 H 5.98 N 31.94

IR(KBr)  $\nu_{max}(cm^{-1})$ : 1718, 1660, 1550

$^1H-NMR(DMSO-d_6-DCI)$   $\delta$  (ppm): 7.70(s, 1H),

4.12~3.85(m, 6H), 1.80~1.60(m, 2H),

0.88(t, 3H)

$^{13}C-NMR(DMSO-d_6)$   $\delta$  (ppm): 151.0, 149.1, 146.7,

143.9, 100.3, 45.3, 45.2, 20.6, 10.7

#### 実施例 3

1,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-1-メチル-4-n-プロピルピリミド(2,1-i)プリン-5-オン(化合物3)

参考例1で得られる化合物a 2.45g (10.3ミリモル)とプロパノールアミン10mlを用い、実施例1とほぼ同様の操作を行い、3,7-ジヒドロ-6-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)-7-メチル-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン(化合物m3) 2.39g (88%)を白

$^{13}C-NMR(CDCI_3)$   $\delta$  (ppm): 150.8, 144.5, 141.6,

139.4, 107.4, 44.6, 43.7, 42.1, 34.4,

21.5, 20.9, 11.2

MS(m/e): 247( $M^+$ ), 218, 204, 135

#### 実施例 4

8-エチル-1-メチル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ(2,1-i)プリン-5-オン(化合物4)

参考例1で得られる化合物a 4.00g (16.8ミリモル)と2-アミノ-1-ブタノール10mlを用い、実施例1とほぼ同様の操作を行い、3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシブチルアミノ)-7-メチル-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン(化合物m4) 3.34g (71%)を白色粉末として得た。

$^1H-NMR(CDCI_3)$   $\delta$  (ppm): 7.42(s, 1H), 6.30

~5.70(br, 1H), 4.40~3.50(m, 6H), 4.00

(s, 3H), 1.95~1.40(m, 4H), 1.05~0.70

(m, 6H)

化合物m4 3.20g (11.5ミリモル)を用

色粉末として得た。

$^1H-NMR(DMSO-d_6, 90MHz)$   $\delta$  (ppm): 7.79(s, 1H),

7.15~6.85(br, 1H), 4.50~4.10(br, 1H),

3.87(s, 3H), 3.85(t, 2H), 3.65~3.30(m,

4H), 1.90~1.40(m, 4H), 0.83(t, 3H)

化合物m3 1.84g (6.94ミリモル)に塩化チオニル20mlを0°Cで加え、次いで20分間攪拌した。減圧濃縮後、氷冷下2規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで3回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 5%メタノール/クロロホルム)で分離精製して化合物3を白色粉末として1.72g(定量的)得た。

融点: 107.1~108.6 °C

IR(KBr)  $\nu_{max}(cm^{-1})$ : 1678, 1643, 1542, 1484

$^1H-NMR(CDCI_3)$   $\delta$  (ppm): 7.33(s, 1H), 3.98

(s, 3H), 4.00~3.86(m, 4H), 3.54(t, 2H),

2.05~1.90(m, 2H), 1.85~1.65(m, 2H),

1.03~0.88(m, 6H)

い、実施例1と同様にオキシ塩化リンによる還元反応をおこない、化合物4を白色針状品として2.06g (69%)得た。

融点: 123.8~125.5 °C (シクロヘキサン)

元素分析:  $C_{15}H_{19}N_5O \cdot 0.3H_2O$  として

実測値(%): C 58.30 H 7.68 N 28.50

計算値(%): C 58.54 H 7.41 N 26.26

IR(KBr)  $\nu_{max}(cm^{-1})$ : 1698, 1668, 1655

$^1H-NMR(CDCI_3)$   $\delta$  (ppm): 7.43(s, 1H), 4.23~

4.18(m, 1H), 4.05~3.91(m, 3H), 3.97(s,

3H), 3.64~3.53(m, 1H), 1.90~1.50(m,

4H), 1.08~0.93(m, 6H)

#### 実施例 5

1-メチル-7-フェニル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ(2,1-i)プリン-5-オン(化合物5)

参考例1で得られる化合物a 2.00g (8.20ミリモル)をジメチルスルホキシド5mlに溶解し、2-アミノ-1-フェニルエタノール 5.76g (42ミリモル)を加え150°Cで1時間加熱攪

拌した。冷却後、水100ccを加えクロロホルムで4回抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：10%メタノール/クロロホルム）で分離精製して、3,7-ジヒドロ-8-(2-ヒドロキシ-2-フェニル)エチルアミノ-7-メチル-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン（化合物m5）1.67g（82%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O, 90MHz) δ (ppm): 8.30(s, 1H), 7.60~7.20(m, 5H), 4.94(dd, 1H, J=5.8Hz), 4.07(s, 3H), 4.20~3.70(m, 7H), 1.80~1.45(m, 2H), 0.91(t, 3H)

化合物m5 1.51g（4.61ミリモル）を実施例3と同様に塩化チオニルによる還元反応を行い、化合物5を白色針状品として1.44g（95%）得た。

融点：152.2~153.6℃（トルエン-シクロヘキサン）

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz) δ (ppm): 7.08(brs, 1H), 3.89(t, 2H), 3.56(s, 3H), 4.00~3.00(m, 6H), 2.20~1.45(m, 10H), 0.88(t, 3H)

化合物m6 3.08g（10.1ミリモル）を用い、実施例3と同様に塩化チオニルによる還元反応を行い、化合物8を白色結晶として3.00g（定量的）得た。

融点：214.9~216.1℃（ジオキサン）

元素分析：C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O・1.3H<sub>2</sub>Oとして

実測値(%)：C 57.90 H 7.29 N 22.63

計算値(%)：C 57.97 H 7.65 N 22.53

IR(KBr) ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 1712, 1670, 1588

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.28~4.16(m, 2H), 4.12~3.90(m, 4H), 3.40~3.25(m, 1H), 2.20~2.00(m, 2H), 1.90~1.60(m, 8H), 0.90(t, 3H)

#### 実施例7

2-シクロペンチル-1-メチル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダ

元素分析：C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>Oとして

実測値(%)：C 66.29 H 8.19 N 22.72

計算値(%)：C 66.00 H 8.19 N 22.64

IR(KBr) ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 1693, 1651

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>) δ (ppm): 7.45(s, 1H), 7.40~7.20(m, 5H), 5.29(dd, 1H, J=5.3, 10.7Hz), 4.49(dd, 1H, J=10.7, 14.8Hz), 3.99(dd, 1H, J=5.3, 14.8Hz), 3.87(t, 2H), 1.80~1.60(m, 2H), 0.90(t, 3H)

#### 実施例8

2-シクロペンチル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ〔2,1-1〕プリン-5-オン（化合物6）

参考例5で得られる化合物e 5.00g（17.1ミリモル）を用いる事以外は実施例1とほぼ同様の操作を行い、8-シクロペンチル-3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン（化合物m6）4.81g（89%）を白色粉末として得た。

ゾ〔2,1-1〕プリン-5-オン（化合物7）

参考例6で得られる化合物f 1.30g（4.25ミリモル）を用いる事以外は実施例1とほぼ同様の操作を行い、8-シクロペンチル-3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-7-メチル-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン（化合物m7）1.26g（93%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz) δ (ppm): 3.93(s, 3H), 3.92(t, 2H), 3.70~3.10(m, 5H), 2.10~1.45(m, 10H), 0.88(t, 2H)

化合物m7 1.10g（3.44ミリモル）を用い、実施例3と同様に塩化チオニルによる還元反応を行い、化合物7を白色針状品として583mg（56%）得た。

融点：245.5~247.1℃（プロパノール-水）

IR(KBr) ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 1712, 1686, 1662

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.95(s, 3H), 3.87(t, 2H), 3.85(s, 4H), 3.40~3.20(m, 1H), 2.10~1.95(m, 2H), 1.90~1.60(m, 8H),

0.86 (t, 3H)

MS(m/e) 相対強度 : 301(M<sup>+</sup>), 272, 260

## 実施例 8

2-シクロペンチル-8-エチル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ〔2,1-i〕プリン-5-オン (化合物 8)

参考例 5 で得られる化合物 e 3.00 g (10.3 ミリモル) と 2-アミノ-1-ブタノール 3 当量を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行い、8-シクロペンチル-3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシブチルアミノ)-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン (化合物 m 8) 2.63 g (77%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(COCl<sub>2</sub>, 90MHz) δ (ppm): 7.60 (brs, 1H),

4.12 (t, 2H), 4.30~3.00 (m, 7H), 2.35 ~

1.10 (m, 12H), 0.97 (t, 3H), 0.88 (t, 3H)

化合物 m 8 2.20 g (6.60 ミリモル) を用い、実施例 3 と同様に塩化反応をおこなって得られる粗生成物をメタノール 10 当量に溶解させ、氷冷下塩化水素飽和メタノール溶液 1 当量を加えた後、

6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2H-プリン-2-オン (化合物 m 9) 2.28 g (99%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz) δ (ppm): 7.80 (s, 1H),

7.75~7.45 (br, 1H), 7.40~7.00 (m, 5H),

5.12 (s, 2H), 3.70 ~3.45 (m, 5H)

化合物 m 9 2.04 g (7.15 ミリモル) を用い、実施例 1 と同様にオキシ塩化リンによる塩化反応をおこない、化合物 9 の塩酸塩 (淡黄色粉末) を 830 mg (44%) 得た。

融点: 300.8~301.9 °C (分解)

IR(KBr) ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 1711, 1671<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.0~11.0 (br, 1H),

8.35 (s, 1H), 7.50~7.25 (m, 5H), 5.23 (s,

2H), 4.32~4.21 (m, 2H), 4.16~4.02 (m,

2H)

MS(m/e): 267(M<sup>+</sup>), 91

## 実施例 10

4-ベンジル-1-メチル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ〔2,1-i〕プリン-5

減圧下濃縮した。得られる淡黄色粉末をエタノールより再結晶し、化合物 8 の塩酸塩を淡黄色針状品として 542 mg (26%) 得た。

融点: 208.8~209.6 °C

元素分析: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O · HCl として

実測値(%): C 58.22 H 7.63 N 19.74

計算値(%): C 58.03 H 7.45 N 19.90

IR(KBr) ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 1717, 1687, 1388<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 14.0~13.4 (br, 1H),

11.2~10.7 (br, 1H), 4.40 ~4.25 (m, 2H),

3.98 (t, 2H), 3.80~3.80 (m, 1H), 3.45~

3.30 (m, 1H), 2.20~2.05 (m, 2H), 1.90~

1.60 (m, 8H), 0.97 (t, 3H), 0.90 (t, 3H)

## 実施例 9

4-ベンジル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ〔2,1-i〕プリン-5-オン (化合物 9)

参考例 8 で得られる化合物 i 2.20 g (8.08 ミリモル) を用いる事以外は実施例 1 とほぼ同様の操作を行い、3-ベンジル-3,7-ジヒドロ-

-オン (化合物 10)

参考例 8 で得られる化合物 h 2.20 g (7.69 ミリモル) を用いる以外は実施例 1 とほぼ同様の操作を行い、3-ベンジル-3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-7-メチル-2H-プリン-2-オン (化合物 m 10) 1.83 g (80%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz) δ (ppm): 7.83 (s, 1H),

7.30~7.05 (m, 5H), 6.93 (brs, 1H), 5.08 (s,

2H), 5.05 ~4.60 (br, 1H), 3.90 (s, 3H),

3.80~3.30 (m, 4H)

化合物 m 10 1.88 g (6.22 ミリモル) を用い、実施例 3 と同様に塩化チオニルによる塩化反応をおこない、化合物 10 の塩酸塩を淡黄色針状品として 1.15 g (55%) 得た。

融点: 168.0~170.0 °C (アセトニトリル)

元素分析: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O · HCl · H<sub>2</sub>O として

実測値(%): C 53.63 H 5.52 N 20.84

計算値(%): C 53.65 H 5.40 N 20.86

IR(KBr) ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 1709, 1678, 1593

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.8~11.4 (br, 1H),  
8.39 (a, 1H), 7.45~7.20 (a, 5H), 5.21 (a,  
2H), 4.30~4.18 (a, 2H), 4.10 ~3.98 (a,  
2H), 4.02 (a, 3H)

以下に示す実施例 11~19 は、参考例 5 で得られる化合物 c 3.00 (10.3 ミリモル) と第 7 表に示す各種アミノアルコールを 2-アミノフェニルエタノールの代わりに用い、実施例 5 に準じて行った。各化合物は塩酸塩として得た。得られた化合物の理化学的性質を第 8 表に示した。

## 実施例 11

2-シクロペンチル-7-フェニル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物 11)

## 実施例 12

8-ベンジル-2-シクロペンチル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物 12)

## 実施例 13

2-シクロペンチル-8-イソプロピル-4-n-

## 実施例 18

2-シクロペンチル-7-エチル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物 18)

## 実施例 19

2-シクロペンチル-7-メチル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物 19)

第 7 表

実施例	アミノアルコールの名称	収率 (%)
11	2-アミノ-1-フェニルエタノール	64
12	2-ベンジル-2-アミノエタノール	71
13	2-アミノ-3-メチルブタノール	61
14	2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール	42
15	2-フェニルグリシノール	49
16	2-アミノ-1-プロパノール	85
17	2-アミノ-1-ペンタノール	65
18	1-アミノ-2-ブタノール	66
19	1-アミノ-2-プロパノール	73

n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物 13)

## 実施例 14

2-シクロペンチル-8-メチル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物 14)

## 実施例 15

2-シクロペンチル-8-フェニル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物 15)

## 実施例 16

2-シクロペンチル-8-メチル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物 16)

## 実施例 17

2-シクロペンチル-4,8-ジ-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物 17)

化合物番号	性状	融点 (°C)	元素分析 (%)	IR (cm <sup>-1</sup> )	MS (m/e)	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm)
115a	白色粉末	240.8 ~ 255.2 (37-4)	C, 68.1; H, 8.42; N, 6.32 C, 68.21; H, 8.42; N, 6.32 C, 68.07; H, 8.45; N, 6.31	1714, 1611, 1589	353 (M <sup>+</sup> , 100)	15.9-12.8 (br, 1H), 7.50-7.39 (a, 5H), 5.51 (d, J=3.10, 5H), 4.15 (t), 4.02 (t, J=10.5, 2H), 3.95 (a, 2H), 3.40-3.25 (a, 1H), 2.30-2.15 (a, 2H), 1.95-1.65 (a, 3H), 0.90 (t, 3H)
125a	白色粉末	215.2 ~ 220.5 (37-4)	C, 68.1; H, 8.42; N, 6.32 C, 68.21; H, 8.42; N, 6.32 C, 68.07; H, 8.45; N, 6.31	1722, 1612, 1591	377 (M <sup>+</sup> , 4), 285 (100), 244 (10)	12.00-10.00 (br, 1H), 7.40-7.20 (a, 5H), 4.70-4.65 (a, 1H), 4.21 (a, 5H), 4.15-4.10 (a, 1H), 3.95-4.00 (a, 2H), 3.40-3.25 (a, 1H), 3.25 (a, 3H), 2.40-2.25 (a, 1H), 2.35 (a, 2H), 1.95-1.65 (a, 3H), 0.95 (t, 3H)
135a	淡黄色粉末	102.0 ~ 112.5 (37-4)	C, 68.1; H, 8.42; N, 6.32 C, 68.21; H, 8.42; N, 6.32 C, 68.07; H, 8.45; N, 6.31	1717, 1601, 1593	329 (M <sup>+</sup> , 4), 285 (100), 244 (10)	11.32 (a, 1H), 4.10-4.00 (a, 5H), 3.40-3.20 (a, 1H), 2.25-2.10 (a, 2H), 2.00-1.80 (a, 3H), 1.15-0.90 (a, 3H)
145a	白色粉末	221.8 ~ 231.8 (37-4)	C, 68.1; H, 8.42; N, 6.32 C, 68.21; H, 8.42; N, 6.32 C, 68.07; H, 8.45; N, 6.31	1722, 1611, 1591	315 (M <sup>+</sup> , 20), 285 (100), 258 (10)	4.11 (t, 2H), 4.01 (a, 2H), 3.25-3.20 (a, 1H), 2.25-2.10 (a, 2H), 2.00-1.80 (a, 3H), 1.62 (a, 6H), 0.99 (t, 3H)

化合物	性状	融点 (°C)	元素分析 (%) 上段: 実験値 下段: 計算値	IR (KBr) $\nu_{\max}$ (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ (ppm)
154a	淡黄色粉末	215.2 ~ 219.0 (融点215.2)	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O · HCl C 61.66 H 7.51 N 17.00 62.61 6.99 16.93 62.51 6.99 17.33	1726, 1690, 1594	7.45-7.25 (m, 5H), 5.54 (dd, J=7.5, 10Hz, 1H), 4.72 (dd, J=10.5, 11.5Hz, 2H), 4.13 (dd, J=7.5, 11.5Hz, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.35-3.20 (m, 10H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.00 (t, 3H)
154b	淡黄色粉末	165.3 ~ 169.2 (融点165.3)	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O · HCl C 61.66 H 7.51 N 17.00 58.17 7.48 16.48 58.03 7.71 16.14	1712, 1676, 1587	4.40-4.30 (m, 1H), 4.43 (dd, J=10.0, 11.0Hz, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.81 (dd, J=7.0, 11.0Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 10H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.86 (t, 3H), 0.99 (t, 3H)
154c	白色粉末	202.3 ~ 204.4 (融点202.3)	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O · HCl C 61.66 H 7.51 N 17.00 58.17 7.48 16.48 58.03 7.71 16.14	1719, 1692, 1588	4.50-4.20 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.45-3.15 (m, 10H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.95-0.90 (m, 5H)
154d	淡黄色粉末	169.4 ~ 169.3 (融点169.4)	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O · HCl C 61.66 H 7.51 N 17.00 58.17 7.48 16.48 58.03 7.71 16.14	1717, 1692	4.30-3.45 (m, 5H), 3.20-2.15 (m, 10H), 2.25-2.00 (m, 10H), 1.11 (t, 3H)
154e	白色粉末	162.0 ~ 162.9 (融点162.0)	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O · HCl C 61.66 H 7.51 N 17.00 58.17 7.48 16.48 58.03 7.71 16.14	1715, 1674	4.50-4.35 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 4.10-3.40 (m, 2H), 3.20-2.15 (m, 10H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 5H), 1.71 (t, 3H), 1.00 (t, 3H)

\* 5: は化合物の塩を意味する

淡黄色針状品として得た。

融点: 196.3 ~ 201.3 °C (酢酸エチル)

元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · HCl · 0.25H<sub>2</sub>O として

実験値 (%): C 61.66, H 7.51, N 17.00

計算値 (%): C 61.75, H 7.53, N 17.15

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1714, 1681, 1594<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm): 4.50 ~ 3.90 (m, 5H), 2.70 (t, 1H), 2.55 ~ 1.60 (m, 16H), 1.10 (t, 3H), 0.96 (t, 3H)

## 実施例 21

2 - (ジシクロプロピルメチル) - 8 - エチル - 4 - n - プロピル - 1, 4, 7, 8 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ (2, 1 - i) プリン - 5 - オン (化合物 21)

参考例 11 で得られる化合物 2 2.60 g (8.17 ミリモル) と 2 - アミノ - 1 - ブタノール 5 ㎖ を用いる以外は、実施例 5 とほぼ同様の操作を行い、8 - (ジシクロプロピルメチル) - 3, 7 - ジヒドロ - 6 - (1 - エチル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 3 - n - プロピル - 2 H - プリン - 2 -

## 実施例 20

8 - エチル - 2 - (ノルアダマンタン - 3 - イル) - 4 - n - プロピル - 1, 4, 7, 8 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ (2, 1 - i) プリン - 5 - オン (化合物 20)

参考例 10 で得られる化合物 k 3.00 g

(8.72 ミリモル) と 2 - アミノ - 1 - ブタノール 4.14 ㎖ (43.6 ミリモル) を用いる以外は実施例 5 とほぼ同様の操作を行い、3, 7 - ジヒドロ - 6 - (1 - エチル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 8 - (ノルアダマンタン - 3 - イル) - 3 - n - プロピル - 2 H - プリン - 2 - オン (化合物 m 20) 3.00 g (8.9%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm): 4.00 ~ 3.70 (m, 5H), 2.82 (t, 1H), 2.30 ~ 1.35 (m, 16H), 1.05 ~ 0.85 (m, 6H)

化合物 m 20 2.78 g (7.22 ミリモル) を用い、実施例 8 と同様に塩化チオニルによる環化反応を行い、化合物 20 の塩酸塩を 1.52 g (52%)

オン (化合物 m 21) 2.17 g (7.4%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm): 12.2 (brs, 1H), 7.20 (brs, 1H), 4.30 ~ 3.30 (m, 6H), 2.00 ~ 0.10 (m, 21H)

化合物 m 21 2.03 g (5.65 ミリモル) を用い、実施例 8 と同様に塩化チオニルによる環化反応を行い化合物 21 の塩酸塩を 1.66 g (8.6%) 淡黄色粉末として得た。

融点: 153.1 ~ 157.2 °C (シクロヘキサン-トキシ)

元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · HCl · 1/4H<sub>2</sub>O として

実験値 (%): C 59.62, H 7.46, N 18.40

計算値 (%): C 59.67, H 7.51, N 18.31

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1720, 1678, 1591<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm): 4.50 ~ 3.90 (m, 3H), 4.05 (t, 2H), 2.00 ~ 1.60 (m, 5H), 1.25 ~ 0.25 (m, 16H)MS (m/e, 相対強度): 341 (M<sup>+</sup>, 12), 312 (100)

## 実施例 22

8 - エチル - 1 - メチル - 4 - n - プロピル -

2-スチリル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ〔2,1-i〕プリン-5-オン(化合物22)

参考例13で得られる化合物n 1.72g (5.06ミリモル)を用い、実施例5とはほぼ同様の操作を行い、3,7-ジヒドロ-6-(1-エチル-2-ヒドロキシエチルアミノ)-7-メチル-3-n-プロピル-8-スチリル-2H-プリン-2-オン(化合物m22) 1.49g (77%)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) δ (ppm) : 7.70(d, J=15.0Hz, 1H), 7.65~7.15(m, 5H), 6.86(d, J=15.0Hz, 1H), 4.50~3.55(m, 5H), 3.97(s, 3H), 2.00~1.45(m, 4H), 1.15~0.80(m, 6H)

化合物m22を1.30g (3.41ミリモル)を用い、実施例8と同様に塩化チオニルによる環化反応を行い、化合物22の塩酸塩を530mg (39%)白色粉末として得た。

融点: 198.7~203.4℃ (イソプロパノール)

IR(KBr) ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 1706, 1670

1.45(m, 2H), 0.89(t, 3H)

化合物m23を3.47g (11.1ミリモル)を用い、実施例8と同様に塩化チオニルによる環化反応を行い、化合物23を1.95g (60%)白色針状晶として得た。

融点: 258.2~263.5℃ (エタノール)

元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O · HCl · 0.1H<sub>2</sub>O

実測値(%): C 57.47, H 5.38, N 21.19

計算値(%): C 57.61, H 5.50, N 20.99

IR(KBr) ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 1709, 1670, 1588

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz) δ : 8.11(s, 1H), 7.43(s, 5H), 5.80(dd, J=5.10Hz, 1H), 4.53(dd, J=10.10Hz, 1H), 4.15~3.80(m, 3H), 1.85~1.50(m, 2H), 0.88(t, 3H)

MS(m/e, 相対強度) : 295(M<sup>+</sup>, 100), 266(41),

253(20)

実施例24

1,5,6,7,8,10-ヘキサヒドロピリド〔1,2-a〕プリン-10-オン(化合物24)

4-アミノ-5-カルボキシアミドイミダゾ-

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz) δ (ppm) : 8.05~7.75

(s, 3H), 7.60~7.30(m, 4H), 4.45~3.80(m, 5H),

4.20(s, 3H), 2.00~1.60(m, 4H), 1.10~0.85

(m, 6H)

MS(m/e, 相対強度) : 363(M<sup>+</sup>, 17), 334(100)

実施例23

7-フェニル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ〔2,1-i〕プリン-5-オン(化合物23)

参考例2で得られた化合物b 3.00g (13.4ミリモル)と2-アミノ-1-フェニルエタノール9.10g (67.0ミリモル)を用い、実施例5とはほぼ同様の操作を行い、3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシ-2-フェニル)エチルアミノ-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン(化合物m23) 3.66g (87%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz) δ (ppm) : 7.87(s, 1H),

7.65~7.20(m, 5H), 5.80(brs, 1H), 4.80(dd, J=

5.0, 9.0Hz, 1H), 4.00~3.50(m, 4H), 1.80~

ル塩酸塩15.1g (0.0933モル)をテトラヒドロフラン400mlに懸濁させ、室温でビストリメチルシリルアセトアミド6.8ml (0.279モル)を滴下した。30分後5-クロロバレリルクロライド18.8g (0.121モル)を氷冷下加えた。室温で1時間攪拌した後、溶液を減圧下留去し、水200mlを加え氷冷下50%水酸化ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧下留去し、4-アミノ-5-(N-5'-クロロバレリル)カルボキシイミダゾール(化合物m24)の粗生成物23.5g (100%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz) δ (ppm) : 7.80(s, 1H),

3.70(t, 2H, J=7Hz), 3.04(t, 2H, J=7Hz),

1.86~1.55(m, 4H)

MS(m/e) : 246(M<sup>+</sup>), 244

化合物m24 10gにポリリン酸60gを加え150℃で30分攪拌した。反応液を氷冷し、水100gを加え50%水酸化ナトリウム水溶液

で中和した。析出した結晶を濾取し、化合物24を白色結晶として2.8g (36%) 得た。

融点: 300℃以上 (ジメチルホルムアミド)

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1635

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{SO}-d_6=4/1) \delta$  (ppm): 8.03(s, 1H),

4.36(t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.07(t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ),

2.22~2.03(m, 4H)

MS(m/e): 190(M<sup>+</sup>)

高分解能MS(m/e):

実測値: 190.0872

計算値: 190.0854 (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O)

#### 実施例25

1-メチル-1,5,6,7,8,10-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]プリン-10-オン (化合物25)

実施例24で得られる化合物24 1.20g (6.32ミリモル) を20mlのジメチルホルムアミドに懸濁させ、60%水素化ナトリウム0.265g (6.63ミリモル) を0℃で加えた。30分後ヨードメタン0.433ml (6.95ミリモル) を加え室温で1.5時間攪拌した。反応後析出した結晶を

(6.63ミリモル) を0℃で加え、30分後ヨードメタン0.755ml (6.63ミリモル) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を濾過、減圧下に濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム: メタノール=40:1) で精製し、遊離の化合物13を白色結晶として1.10g (70.8%) 得た。

上記化合物を酢酸エチル30mlに溶解し、塩化水素で飽和させた酢酸エチルを過剰に加えた。析出した結晶を濾取することにより化合物26の塩酸塩を白色結晶として得た。

融点: 204~216℃ (分解)

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1719, 1618, 1227

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  (ppm): 4.39(t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ),

4.27(t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.07(t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ),

2.10~1.73(m, 4H), 1.32~1.16(m, 4H),

0.89(t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ )

MS(m/e): 246(M<sup>+</sup>)

高分解能MS(m/e):

実測値: 246.1461

濾取し、得られた粗生成物をイソプロパノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物25を無色結晶として0.700g (54.3%) 得た。

融点: 158~161℃ (分解)

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1719, 1622, 1220

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  (ppm): 8.25(s, 1H), 4.18(t,

2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.98(s, 3H), 2.91(t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ),

2.08~1.84(m, 4H)

MS(m/e): 204(M<sup>+</sup>)

高分解能MS(m/e):

実測値: 204.0989

計算値: 204.1011 (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O)

#### 実施例26

1-n-ブチル-1,5,6,7,8,10-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]プリン-10-オン (化合物26)

実施例24で得られる化合物24 1.20g (6.32ミリモル) を20mlのジメチルホルムアミドに懸濁させ、60%水素化ナトリウム0.265

計算値: 246.1480 (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O)

#### 実施例27

5-n-ブチル-3-メチル-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[2,1-b]プリン-4-オン (化合物27)

参考例9で得られる化合物1 9.00g (0.0374モル) にエタノールアミン113ml (1.87モル) を加え、外温90℃で2.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム: メタノール=15:1) で精製し、5-n-ブチル-1,7-ジヒドロ-2-(2'-ヒドロキシエチル) アミノ-7-メチル-6H-プリン-8-オン (化合物m27) 5.25g (53.0%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 90\text{MHz}) \delta$  (ppm): 8.13(s, 1H),

3.99(s, 3H), 4.30~3.20(m, 8H), 1.91~

1.10(m, 4H), 0.99(t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ )

MS(m/e): 265(M<sup>+</sup>)

化合物m27 3.00g (0.0113モル) に

塩化チオニル 6.0 g を加え、室温で 1 時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に飽和炭酸水ナトリウム水溶液を氷冷下加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム：メタノール＝30：1）で精製し化合物 27 を白色結晶として 2.30 g（82.0%）を得た。

融点：122～124℃（酢酸エチル）

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1695, 1384

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  (ppm): 7.90(s, 1H),

4.10(t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.87(t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ),

3.84(s, 3H), 3.87(t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.84(s,

3H), 3.83(t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.62～1.50(m, 2H),

1.38～1.21(m, 2H), 0.90(t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ )

MS(m/e) : 247( $M^+$ )

高分解能 MS(m/e) :

実測値 : 247.1420

計算値 : 247.1432 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ )

た。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を氷冷下加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、遊離の化合物 28 を油状物質として 1.55 g（55.0%）を得た。以下、実施例 26 と同様にして、化合物 28 の塩酸塩を得た。

融点：280～286℃

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1635

MS(m/e) : 261( $M^+$ )

高分解能 MS(m/e) :

実測値 : 261.1599

計算値 : 261.1590 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ )

#### 実施例 29

5-メチル-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[2,1-b]プリン-4-オン（化合物 29）

#### 実施例 28

5-n-ブチル-3-メチル-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロピリミド[2,1-b]プリン-4-オン（化合物 28）

参考例 9 で得られる化合物 j 3.00 g（0.0124 モル）にプロパノールアミン 27.8 g（0.374 モル）を加え外温 100℃で 1 時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール＝15：1）で精製し、5-n-ブチル-1,7-ジヒドロ-2-（3'-ヒドロキシプロピル）アミノ-7-メチル-6H-プリン-6-オン（化合物 m 28）3.36 g（96.5%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 90\text{MHz}) \delta$  (ppm): 8.15(s, 1H),

3.98(s, 3H), 4.41～3.15(m, 8H), 2.01～

1.08(m, 8H), 1.00(t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ )

MS(m/e) : 279( $M^+$ )

化合物 m 28 3.00 g（0.0108 モル）に塩化チオニル 6.0 g を加え、室温で 1 時間撹拌し

参考例 15 で得られた化合物 p 4.49 g

（8.74 ミリモル）にエタノールアミン 25.0 g（0.414 モル）を加え外温 165℃で 30 分撹拌した。水を加えクロロホルムで抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄した後に硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒をろ過後、減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、2-（2'-ヒドロキシエチル）アミノ-1-メチル-9-トリチル-1H-プリン-6-オン（化合物 m 29）を 0.42 g を得た。次に化合物 m 29 に塩化チオニル 8 g を加え室温で 30 分撹拌した。溶媒を減圧留去し、エタノールを加えてリチレーションし、化合物 29 の塩酸塩を 0.194 g（11.6%）白色結晶として得た。

融点：308～310℃

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$  : 1714, 1646, 1576

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  (ppm) : 8.17(s, 1H), 4.43

(dd, 2H,  $J_1=7\text{Hz}$ ,  $J_2=5.5\text{Hz}$ ), 4.00(dd, 2H,  $J_1=7\text{Hz}$ ,

$J_2=5.5\text{Hz}$ ), 3.41(s, 3H)

MS(m/e) : 190(M<sup>+</sup>-2), 191(M<sup>+</sup>-1), 192(M<sup>+</sup>)

#### 実施例 30

2-(ノルアダマンタン-3-イル)-1,5,6,7,8,10-ヘキサヒドロピリド〔1,2-a〕プリン-10-オン(化合物30)

4-アミノ-5-カルボキシアミド-2-(ノルアダマンタン-3-イル)イミダゾール塩酸塩を用い、実施例24と同様にして化合物30を得る。

#### 実施例 31

2-ジシクロプロピルメチル-1,5,6,7,8,10-ヘキサヒドロピリド〔1,2-a〕プリン-10-オン(化合物31)

4-アミノ-5-カルボキシアミド-2-ジシクロプロピルメチルイミダゾール塩酸塩を用い、実施例24と同様にして化合物31を得る。

#### 実施例 32

2-ステリル-1,5,6,7,8,10-ヘキサヒドロピリド〔1,2-a〕プリン-10-オン(化合物32)

4-アミノ-5-カルボキシアミド-2-ステ

リルイミダゾール塩酸塩を用い、実施例24と同様にして化合物32を得る。

#### 実施例 33

2-ステリル-5-n-ブチル-3-メチル-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ〔2,1-b〕プリン-4-オン(化合物33)

参考例16で得られる2-クロロ-8-ステリル-1-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オンを用い、実施例27と同様にして化合物33を得る。

#### 実施例 34

2-(ノルアダマンタン-3-イル)-5-n-ブチル-3-メチル-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロピリミド〔2,1-b〕プリン-4-オン(化合物34)

参考例16で得られる2-クロロ-8-(ノルアダマンタン-3-イル)-1-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オンを用い、実施例28と同様にして化合物34を得る。

リルイミダゾール塩酸塩を用い、実施例24と同様にして化合物32を得る。

#### 実施例 35

2-(ノルアダマンタン-3-イル)-5-n-ブチル-3-メチル-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ〔2,1-b〕プリン-4-オン(化合物35)

参考例16で得られる2-クロロ-8-(ノルアダマンタン-3-イル)-1-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オンを用い、実施例27と同様にして化合物35を得る。

#### 実施例 36

2-ジシクロプロピルメチル-5-n-ブチル-3-メチル-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ〔2,1-b〕プリン-4-オン(化合物36)

参考例18で得られる2-クロロ-8-ジシクロプロピルメチル-1-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オンを用

#### 実施例 37

2-ジシクロプロピル-5-n-ブチル-3-メチル-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロピリミド〔2,1-b〕プリン-4-オン(化合物37)

参考例17で得られる2-クロロ-8-ジシクロプロピルメチル-1-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オンを用い、実施例28と同様にして化合物37を得る。

#### 実施例 38

2-ステリル-5-n-ブチル-3-メチル-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロピリミド〔2,1-b〕プリン-4-オン(化合物38)

参考例18で得られる2-クロロ-8-ステリル-1-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オンを用い、実施例28と同様にして化合物38を得る。

#### 実施例 39

5-メチル-2-(ノルアダマンタン-3-イル)-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ〔2,1-b〕プリン-4-オン(化合物39)

参考例 2 2 で得られる 2-ベンジルチオ-1-メチル-8-(ノルアダマンタン-3-イル)-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オンを用い実施例 2 9 と同様にして化合物 39 を得る。

#### 実施例 4 0

2-ジシクロプロピルメチル-5-メチル-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ〔2.1-b〕プリン-4-オン (化合物 4 0)

参考例 2 3 で得られる 2-ベンジルチオ-8-ジシクロプロピルメチル-1-メチル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オンを用い実施例 2 9 と同様にして化合物 4 0 を得る。

#### 実施例 4 1

2-スチリル-5-メチル-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ〔2.1-b〕プリン-4-オン (化合物 4 1)

参考例 2 4 で得られる 2-ベンジルチオ-1-メチル-8-スチリル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オンを用い実施例 29

と同様にして化合物 4 1 を得る。

#### 参考例 1.

3,7-ジヒドロ-7-メチル-6-メチルチオ-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン (化合物 a)

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム 10.7 g (268 ミリモル) を n-ヘキサンで 3 回洗浄し、減圧下溶媒を留去して乾燥させた。これにジメチルホルムアミド 300 ml を加え、氷冷下、3-n-プロピル-6-チオキサンテン (特開昭 61-183287 号公報) 28.2 g (134 ミリモル) を 200 ml のジメチルホルムアミドに溶解させて滴下した。15 分後反応液にヨウ化メチル 25.1 ml (403 ミリモル) を滴下し、30 分間攪拌を続けた後エタノール 50 ml を加え、濃縮した。残液に 250 ml の水を加え、析出した結晶をろ取することにより化合物 a を 25.9 g (収率 81%) 得た。

融点: 224.7~226.4℃ (アセトニトリル)

元素分析: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S として

実測値 (%): C 50.30 H 5.85 N 23.35

計算値 (%): C 50.40 H 5.92 N 23.51

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1630, 1596, 1557, 1393

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.53(s, 1H), 4.16

(t, 2H), 4.01(s, 3H), 2.71(s, 3H), 1.85~1.77(m, 2H), 0.98(t, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 160.9, 154.7, 151.6,

143.3, 114.3, 45.0, 34.7, 21.2, 12.2, 11.2

#### 参考例 2.

3,7-ジヒドロ-6-メチルチオ-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン (化合物 b)

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム 9.77 g (244 ミリモル) を n-ヘキサンで 3 回洗浄し、減圧下溶媒を留去して乾燥させた。これにジメチルホルムアミド 900 ml を加え、氷冷下、3-n-プロピル-6-チオキサンテン (特開昭 61-183287 号公報) 57.0 g (271 ミリモル) を緩やかに加えた。15 分後、反応液にヨウ化メチル 15.2 ml (244 ミリモル) を滴下し 30 分間攪拌を続けた後、エタノール 50 ml を加え、減

圧下濃縮した。残液に 400 ml の水を加えて析出する結晶をろ取することにより、化合物 b を 13.9 g (収率 23%) 淡黄色粉末として得た。母液は、クロロホルム 200 ml で 5 回抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 10%メタノール/クロロホルム) で精製し、化合物 b をさらに 16.0 g (収率 26%) 淡黄色粉末として得た。

融点: 240.8~242.5℃

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3400(br), 1800, 1588, 1572

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 12.54(brs, 1H),

8.13(brs, 1H), 3.99(t, 2H), 2.57(s, 3H),

1.80~1.62(m, 2H), 0.88(t, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 160.6(br), 153.8,

149.4(br), 141.9(br), 112.8(br), 44.4, 20.6,

11.3, 11.0

MS(m/e): 224(M<sup>+</sup>), 195, 182, 135

## 参考例3.

8-シクロペンチル-3-n-プロピルキサンチン(化合物c)

5,6-ジアミノ-1-プロピル-2,4-(1H, 3H)-ピリミジンジオン(特開昭55-57517号公報) 30g (163ミリモル)をジメチルホルムアミド600mlに懸濁させ、シクロペンタンカルボン酸17.7ml(163ミリモル)、ヒドロキシベンズトリアゾール30.0g (198ミリモル)およびジシクロヘキシルカルボジイミド50.5g (245ミリモル)を順次加え、一夜室温で攪拌した。反応液から不溶物を除き、減圧下溶媒を除去した。残液に4規定水酸化ナトリウム水溶液600mlを加え、10分間加熱還流した。水冷後、反応液より不溶物を除き、メタノール50mlを加え、濃塩酸で中和し、析出する結晶を濾取することにより化合物cを28.3g(収率66%)白色粉末として得た。

融点: 311.3~313.1℃(ジメチルホルムアミド)  
元素分析:  $C_{13}H_{16}N_4O_2$ として

取することにより、化合物dの粗生成物を得た。これをエタノール-水から再結晶することにより化合物dを13.5g(収率90%)淡黄色板状晶として得た。

融点: 214.3~215.9℃

元素分析:  $C_{13}H_{16}N_4OS \cdot 1/4 C_2H_5OH$ として

実測値(%): C 56.17 H 6.76 N 19.44

計算値(%): C 55.93 H 6.78 N 19.33

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2980, 1663, 1605, 1510, 1403

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.03(brs, 1H), 12.04(brs, 1H), 3.90(t, 2H), 3.30~3.10(m, 1H), 2.05~1.55(m, 10H), 0.87(t, 3H)

$^{13}C$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 173.3, 161.5, 148.9, 145.7, 118.5, 56.0, 43.8, 38.7, 32.0, 25.2, 20.7, 18.5, 10.9

## 参考例5.

8-シクロペンチル-3,7-ジヒドロ-6-メチルチオ-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン(化合物e)

実測値(%): C 59.56 H 6.96 N 21.69

計算値(%): C 59.52 H 6.92 N 21.36

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3150, 2880, 1698, 1669

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.05(brs, 1H), 10.94(s, 1H), 3.86(t, 2H), 3.18~3.04(m, 1H), 2.05~1.55(m, 10H), 0.87(t, 3H)

$^{13}C$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 157.7, 154.3, 150.9, 149.4, 106.5, 43.3, 39.0, 31.9, 25.0, 20.9, 10.9

## 参考例4

8-シクロペンチル-3-n-プロピル-6-チオキサンチン(化合物d)

参考例3で得られる化合物c 14.1g (53.8ミリモル)をピリジン280ml中、五硫化リン19.5g (87.7ミリモル)と共に4時間加熱還流した。反応混合物を水600mlに注ぎ、析出した結晶を濾取した。濾液は減圧下濃縮し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を合わせ、2規定水酸化ナトリウム水溶液400mlを加え不溶物を除いた後、濃塩酸で中和し、析出した結晶を濾

参考例4で得られる化合物d 6.00g (21.6ミリモル)を用い、参考例2と同様に行い、化合物eを4.70g(収率75%)淡黄色粉末として得た。

融点: 257.5~259.2℃

元素分析:  $C_{13}H_{16}N_4OS$ として

実測値(%): C 57.77 H 7.22 N 19.36

計算値(%): C 57.51 H 6.89 N 19.16

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1599, 1580, 1553, 1513

$^1H$ -NMR(CDC $_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm): 4.24(t, 2H), 3.53~3.15(m, 1H), 2.10(s, 3H), 2.50~1.50(m, 10H), 0.95(t, 3H)

## 参考例6.

8-シクロペンチル-3,7-ジヒドロ-7-メチル-6-メチルチオ-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン(化合物f)

参考例4で得られる化合物d 1.50g (5.4ミリモル)をジメチルホルムアミド23mlに溶解させ、水冷下ゆっくりと水素化ナトリウム(60%油性)432mg (10.8ミリモル)を加え15

分間攪拌した。ヨウ化メチル1.01ml (16.2ミリモル)を加え、氷冷下30分間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ析出した結晶を回収した。水、次いで50%エーテル/ヘキサンで洗浄後、化合物fを1.47g (収率 89%) 淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 4.15 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.20~2.95 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.20~1.50 (m, 10H), 0.90 (t, 2H)

#### 参考例7.

3-ベンジル-6-チオキサンチン (化合物g)

3-ベンジルキサンチン [Biochemistry 16, 3316 (1977)] 31.0g (128ミリモル)を用い、参考例4と同様に行い、化合物gを28.7g (収率 87%) 淡黄色粉末として得た。

融点: 261.8~263.1°C (DMSO-水)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1662, 1600, 1560, 1426

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.4 (brs, 1H), 12.2 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50~7.05 (m, 5H), 5.12 (s, 2H)

5.22 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)

MS (m/e) : 272 (M<sup>+</sup>), 257, 225, 91, 65

前記のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで2%メタノール/クロロホルムで溶出される画分を濃縮し、得られた残液7.24gを用い、参考例1と同様に行い、化合物iを5.13g (収率 33%) 淡黄色粉末として得た。

融点: 214.8~216.4°C

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1633, 1591, 1558

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.47 (s, 1H), 7.60~7.05 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)

MS (m/e) : 285 (M<sup>+</sup>), 271, 228, 211, 195, 91

#### 参考例9

1-n-ブチル-2-クロロ-1,7-ジヒドロ-7-メチル-6H-プリン-6-オン (化合物j)

2-クロロ-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン [Ber., 30, 2400 (1897)] 6.68g (0.0362モル)をジメチルホルムア

#### 参考例8.

3-ベンジル-3,7-ジヒドロ-7-メチル-6-メチルチオ-2H-プリン-2-オン (化合物h) および3-ベンジル-3,7-ジヒドロ-6-メチルチオ-2H-プリン-2-オン (化合物i)

参考例7で得られる化合物g 14g (54.3ミリモル)を用い、参考例2と同様に行い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、5%メタノール/クロロホルムで溶出される画分を濃縮することにより化合物hを5.86g (収率 40%) 淡黄色粉末として得た。

融点: 268.1~269.8°C

元素分析: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sとして

実測値 (%): C 57.42 H 4.13 N 20.14

計算値 (%): C 57.34 H 4.44 N 20.57

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3420 (br), 1600, 1586, 1543

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.50 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.45~7.05 (m, 5H),

ミド100mlに懸濁させ、60%水酸化ナトリウム2.03g (0.0507モル)を加え30分攪拌した。ヨードブタン8.24ml (0.0724モル)を加え外温65°Cで30分攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム: メタノール=20:1)で精製し化合物jを淡黄色結晶5.38g (61.8%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.23 (s, 1H), 4.59 (t, 2H, J=7Hz), 4.06 (s, 3H), 2.07~1.26 (m, 4H), 1.03 (t, 3H, J=7Hz)

#### 参考例10.

3,7-ジヒドロ-6-メチルチオ-8-(ノルアダマンタン-3-イル)-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン (化合物k)

8-(ノルアダマンタン-3-イル)-3-n-プロピル-6-チオキサンチン10g (30.3ミリモル)を水90ml中に懸濁させ、2N水酸化ナトリウム水溶液30ml、エタノール60mlを加えた。得られた溶液に攪拌下、ヨウ化メチル2.83

ml (45.5ミリモル)を滴下した。1時間攪拌後、中和しクロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、化合物k 9.81g (94%)を不定形状粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) δ (ppm) ; 13.3 (brs, 1H), 4.23 (t, 2H), 2.80 (t, 1H), 2.50~1.45 (m, 14H), 1.95 (s, 3H), 0.96 (t, 3H)

#### 参考例 11.

8-ジシクロプロピルメチル-3,7-ジヒドロ-6-メチルチオ-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン (化合物l)

8-ジシクロプロピルメチル-3-n-プロピル-6-チオキサンチン2.33g (7.66ミリモル)を用い、参考例10とほぼ同様の操作により化合物l 2.76g (定量的)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) δ (ppm) ; 4.23 (t, 2H), 2.10~0.10 (m, 13H), 1.93 (s, 3H), 0.93 (t, 3H)

#### 参考例 12.

MS (m/e, 相対強度) ; 312 (M<sup>+</sup>, 100), 269 (35), 252 (18)

#### 参考例 13.

3,7-ジヒドロ-7-メチル-6-メチルチオ-3-n-プロピル-8-スチリル-2H-プリン-2-オン (化合物n)

参考例12で得られた化合物m 2.00g (6.41ミリモル)を用い参考例1とほぼ同様の操作により化合物n 1.73g (79%)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) δ (ppm) ; 7.91 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.70~7.35 (m, 5H), 6.92 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.20 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.10~1.70 (m, 2H), 1.02 (t, 3H)

#### 参考例 14.

2-ベンジルチオ-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (化合物o)

2-メルカプト-8-ヒドロキシプリン2.00g (0.0119モル)をエタノール10ml、2N水酸化ナトリウム10.9ml、水15mlの混合溶媒

3-n-プロピル-8-スチリル-6-チオキサンチン (化合物m)

3-n-プロピル-8-スチリルキサンチン 4.14g (14.0ミリモル)をピリジン80mlに懸濁させ、五硫化りん5.07g (22.8ミリモル)を加え2時間半攪拌加熱還流した。溶媒を氷水300mlに注ぎ、濾取した析出固体に2N水酸化ナトリウム150mlを加えた。懸濁液を30分室温で攪拌し、不溶物を濾過により除いた。濾液を中和して析出する結晶を濾取して、化合物m 4.25g (97%)を黄色粉末として得た。

融点 : >290℃ (ジオキサン-水)

元素分析 : C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS · 1/2C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として

実測値 (%) : C 60.60, H 5.65, N 15.13

計算値 (%) : C 60.65, H 5.56, N 15.12

IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 1689, 1604, 1511

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz) δ (ppm) ; 7.85 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.70~7.35 (m, 5H), 7.20 (d, J=16.0Hz, 1H), 3.99 (t, 2H), 2.00~1.65 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)

に溶かし、氷冷下攪拌中ベンジルプロマイド2.06g (0.0179モル)を加え室温で30分攪拌した。再び氷冷し、2N塩酸で中和した後、n-ヘキサンを30ml加え生じた結晶を濾取した。結晶を酢酸エチルで洗浄し乾燥したところ2-ベンジル-6-ヒドロキシプリンの粗生成物1.32g (45%)を得た。

1,2-ベンジル-ヒドロキシプリン1.00g (0.00388モル)をジメチルホルムアミド20mlに溶かした後でトリエチルアミン0.818g (0.00582モル)を加え、氷冷下トリチルクロライド1.62g (0.00582モル)を加え overnight 室温で攪拌した。水を400ml加え、生じた結晶を濾取してn-ヘキサンと酢酸エチルで結晶を洗浄した。エタノールで再結晶したところ化合物oを0.785g (40%)白色結晶として得た。

融点 : 267~270℃

元素分析 : C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS

実測値 : C 74.33, H 4.87, N 11.20

計算値 : C 74.38, H 4.83, N 11.19

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1683, 1554

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 90\text{MHz}) \delta(\text{ppm})$ : 7.78(s, 1H), 6.75  
~7.61(m, 2H), 4.38(s, 2H)

MS(m/e): 260( $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{X}3+1$ )

#### 参考例 15.

2-ベンジルチオ-1-メチル-9-トリチル  
-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン(化  
合物 p)

参考例 14 で得られる化合物 o 500mg (0.100  
ミリモル) をテトラヒドロフラン 20 ml に溶かし、  
氷冷下 60% 水酸化ナトリウム 0.0800g (0.200  
ミリモル) を加えた。30 分後、ヨウ化メチル  
0.125 ml (0.200 ミリモル) を加え 50℃ で  
2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水を  
加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩  
水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後濾過した。溶  
媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム)  
で精製し、化合物 p 300mg (58%) 白色結  
晶として得た。

2-クロロ-8-ジシクロプロピルメチル-7-  
-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-  
オンを用い参考例 9 と同様にして表題の化合物を  
得る。

#### 参考例 18.

2-クロロ-8-スチリル-1-n-ブチル-  
7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-  
オン

2-クロロ-8-スチリル-7-メチル-1,7-  
ジヒドロ-6H-プリン-6-オンを用い参考  
例 9 と同様にして表題の化合物を得る。

#### 参考例 19.

2-ベンジルチオ-8-(ノルアダマンタン-  
3-イル)-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6  
H-プリン-6-オン

8-(ノルアダマンタン-3-イル)-2-メ  
ルカプト-6-ヒドロキシプリンを用い参考例 14  
と同様にして表題の化合物を得る。

#### 参考例 20.

2-ベンジルチオ-8-ジシクロプロピルメチ

ル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリ  
ン-6-オン

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

実測値: C 75.00, H 5.11, N 10.96

計算値: C 74.68, H 5.09, N 10.89

IR(KBr)  $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ : 1700, 1555

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta(\text{ppm})$ : 7.64(s, 1H), 7.07~  
7.46(m, 18H), 8.94~6.98(m, 2H), 3.49(s, 3H),  
3.48(s, 2H)

#### 参考例 16.

2-クロロ-8-(ノルアダマンタン-3-イ  
ル)-1-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒ  
ドロ-6H-プリン-6-オン

2-クロロ-8-(ノルアダマンタン-3-イ  
ル)-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリ  
ン-6-オンを用い、参考例 9 と同様にして表題  
の化合物を得る。

#### 参考例 17.

2-クロロ-8-ジシクロプロピルメチル-1-  
-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6  
H-プリン-6-オン

ル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリ  
ン-6-オン

8-ジシクロプロピルメチル-2-メルカプ  
ト-6-ヒドロキシプリンを用い参考例 14 と同様  
にして表題の化合物を得る。

#### 参考例 21.

2-ベンジルチオ-8-スチリル-9-トリチ  
ル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン

8-スチリル-2-メルカプト-6-ヒドロキ  
シプリンを用い参考例 14 と同様にして表題の化  
合物を得る。

#### 参考例 22.

2-ベンジルチオ-1-メチル-8-(ノルア  
ダマンタン-3-イル)-9-トリチル-1,7-  
ジヒドロ-6H-プリン-6-オン

参考例 19 で得られる 2-ベンジルチオ-8-  
(ノルアダマンタン-3-イル)-9-トリチル  
-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オンを用  
い参考例 15 と同様にして表題の化合物を得る。

## 参考例 23.

2-ベンジルチオ-8-ジシクロプロピルメチル-1-メチル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-8-オン

参考例 20 で得られる 2-ベンジルチオ-8-ジシクロプロピルメチル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-8-オンを用い、参考例 15 と同様にして表題の化合物を得る。

## 参考例 24.

2-ベンジルチオ-1-メチル-8-スチリル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-8-オン

参考例 21 で得られる 2-ベンジルチオ-8-スチリル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-8-オンを用い参考例 15 と同様にして表題の化合物を得る。

## 製剤例 1 錠 剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作製する。

化合物 6	20 mg
乳 糖	60 mg

化合物 6	20 mg
乳 糖	200 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg

これを混合し、ゼラチンカプセルに充填する。

## 製剤例 5 注射剤

化合物 7	20 mg
塩化ナトリウム	45 mg

これに注射用水を加えて、全量 5 ml (1 アンブル当りの量) とする。溶液を濾過し、オートクレーブ滅菌する。

## 発 明 の 効 果

本発明によれば、式 (I) で表わされる新規プリン誘導体またはその薬理的に許容される塩は、利尿作用、腎保護作用、気管支拡張作用、降圧作用等を有し、利尿剤、腎保護剤、気管支拡張剤および降圧剤として有用である。

特許出願人 (102) 協和薬業株式会社

代表者 加藤 幹 夫



馬鈴薯でんぷん 30 mg

ポリビニルアルコール 3 mg

ステアリン酸マグネシウム 1 mg

## 製剤例 2 散 剤

常法により、次の組成からなる散剤を作製する。

化合物 1	20 mg
乳 糖	300 mg

## 製剤例 3 シロップ剤

常法により、次の組成からなるシロップ剤を作製する。

化合物 7	20 mg
精製白糖	30 mg
p-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル	40 mg
p-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル	10 mg
ストロベリーフレーバー	0.1 cc

これに水を加えて全量 100 cc とする。

## 製剤例 4 カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を作製する。

第1頁の続き

⑤Int. Cl.<sup>7</sup>

// A 61 K 31/495

識別記号

ABU  
ACF  
ACV  
ACX

庁内整理番号